

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 799**

51 Int. Cl.:
C07C 215/64 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06776326 .8**
96 Fecha de presentación: **20.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1907350**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Sal de ácido fumárico y 3-(2-dimetilamino)metil- (cicloex-1-il)-fenol y sus formas cristalinas**

30 Prioridad:
22.07.2005 DE 102005034973

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**GRUSS, Michael;
HELL, Wolfgang;
SZELAGIEWICZ, Martin;
BERGHAUSEN, Jörg;
DE PAUL, Susan, Margaret y
VON RAUMER, Markus**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbietta, Pablo

ES 2 380 799 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

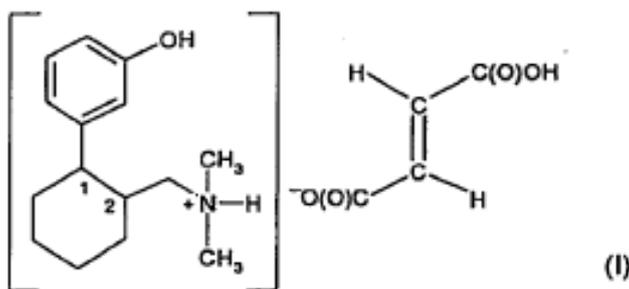
Sal de ácido fumárico y 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol y sus formas cristalinas.

La presente invención se refiere a una sal de ácido fumárico y 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en una composición 1:1, a formas cristalinas estables de la sal y a un procedimiento para su preparación, a una composición farmacéutica y a la utilización de la sal como principio activo farmacéutico en una composición.

En el documento EP-A1-0 753 506 se describen 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenoles con efecto analgésico. En el texto se indica que también se pueden preparar sales a partir de las bases libres, mencionándose también el ácido fumárico como un posible anión. En los ejemplos se preparan exclusivamente clorhidratos, es decir, una sal con anión monovalente. El documento EP-A1-0 753 506 no incluye ningún tipo de indicación sobre la estequiometría en la que pueden estar presentes los 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenoles con aniones bivalentes, por ejemplo como hemisales o sales 1:1. Un análisis más profundo del clorhidrato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol ha mostrado que esta sustancia sólida cristalina se caracteriza por un marcado polimorfismo y diversas formas cristalinas, también metaestables. Adicionalmente, este clorhidrato tiene una fuerte tendencia a formar hidratos y solvatos, lo que constituye una desventaja considerable para la preparación selectiva de una forma cristalina específica. Además se ha comprobado que este clorhidrato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol cristalino es sumamente higroscópico. Este perfil de propiedades del clorhidrato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol muestra claramente que con este principio activo es muy difícil preparar composiciones farmacéuticas con propiedades reproducibles, que se mantengan además a lo largo de un período de almacenamiento. Para lograr estos objetivos se necesitarían al menos unas medidas protectoras costosas.

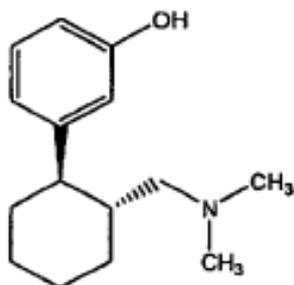
Sorprendentemente se ha comprobado que el 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol con ácido fumárico forma un fumarato en forma de una sustancia sólida cristalina en una composición en una relación 1:1 de fumarato y 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol. También se ha comprobado sorprendentemente que el fumarato no es higroscópico, es estable al aire y no forma ningún hidrato ni solvato. También se ha comprobado sorprendentemente que el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol solo produce pocas formas estables a bajas o a altas temperaturas, siendo la forma B la forma estable a temperatura ambiente. La forma A, estable a altas temperaturas, también se puede transformar en al forma B, pudiendo estar presentes las dos formas mezcladas a baja temperatura. La forma cristalina B también se caracteriza por una alta resistencia química a temperaturas por debajo de 100 °C. Además, el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol también presenta valiosas propiedades biológicas, como por ejemplo buena solubilidad, sobre todo en disolventes polares y próticos, incluyendo agua, y una buena biodisponibilidad. Gracias a su perfil de propiedades, el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol es muy adecuado para la formulación de composiciones farmacéuticas.

Un primer objeto de la invención consiste en sales de ácido fumárico con 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I



Los compuestos de la fórmula I según la invención incluyen un átomo de C quiral tanto en la posición 1 como en la posición 2 del anillo de ciclohexano. Los compuestos de la fórmula I según la invención incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros. Son preferentes los diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros enantioméricos con configuración trans del anillo de fenilo y del grupo dimetilaminometilo (configuración 1R,2R o 1S,2S), siendo totalmente preferente el enantiómero con la configuración absoluta (1R,2R).

A continuación se muestra la estructura del enantiómero (1R,2R) de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol:



5 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener mediante reacción de las bases libres con ácido fumárico en presencia de agua, análogamente a los procedimientos descritos de forma general en el documento EP-A1-0 753 506 para la preparación de sales. La base libre 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se puede aislar por ejemplo a partir del clorhidrato descrito en los ejemplos 9 y 10 del documento EP-A1-0 753 506. Para ello, el clorhidrato se disuelve en un disolvente orgánico mezclado con una base inorgánica acuosa, por ejemplo bases de metales alcalinos o también bicarbonatos de metales alcalinos (como LiOH, NaOH, KOH, NaHCO_3 y KHCO_3), y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se puede secar y después se puede aislar la base de forma habitual o se puede utilizar directamente para la salificación, en caso dado después de una concentración por evaporación del disolvente.

10 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I, que incluye la asociación de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol y ácido fumárico, estando preferentemente al menos uno de los componentes en forma disuelta o suspendida.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar fumarato de 3-[2-(dimetil(amino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I, que incluye los siguientes pasos:

- 15 a) disolución o suspensión de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en un disolvente, o presentación de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en sustancia;
- b) mezcla de la solución, suspensión o sustancia con ácido fumárico, una suspensión o una solución de ácido fumárico en un disolvente, y en caso dado enfriamiento y mantenimiento a baja temperatura;
- c) aislamiento del compuesto de la fórmula I,

20 preferentemente no superando la temperatura los 90 °C en ninguna de las etapas del procedimiento, y pudiendo intercambiarse también los pasos a) y b).

Sorprendentemente se ha comprobado que la salificación solo conduce a una única forma cristalina, la forma B, si se controla la temperatura y no se utilizan temperaturas por encima de 90 °C, preferentemente por encima de 60 °C y de forma especialmente preferente por encima de 40 °C.

25 Un procedimiento para preparar fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I en la forma cristalina B, incluye los siguientes pasos:

- a) disolución o suspensión de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en un disolvente, o presentación de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en sustancia;
- 30 b) mezcla de la solución, suspensión o sustancia con ácido fumárico, una suspensión o una solución de ácido fumárico en un disolvente, y en caso dado enfriamiento y mantenimiento a baja temperatura hasta que se complete la formación de la forma cristalina B; y
- c) aislamiento del compuesto de la fórmula I en la forma cristalina B,

no superando la temperatura los 90 °C en ninguna de las etapas del procedimiento, y pudiendo intercambiarse también los pasos a) y b).

35 Durante la mezcla en la etapa de procedimiento b) la temperatura preferentemente no es mayor de 70 °C, preferiblemente no es mayor de 60 °C y de forma especialmente preferente no es mayor de 40 °C. El concepto "enfriar" puede significar una temperatura hasta aproximadamente -20 °C, preferentemente hasta -10 °C y de forma especialmente preferente hasta 0 °C. Por regla general, la temperatura durante la disolución en la etapa de procedimiento a) es mayor que durante la mezcla en la etapa de procedimiento b). Si durante la disolución se emplea una temperatura mayor de 40 °C, antes de la mezcla la solución se enfría a 40 °C o menos, y en caso dado se mantiene durante un tiempo a esta temperatura.

40

La base libre y el ácido fumárico se pueden utilizar en una relación molar 1:1, o el ácido fumárico también se puede utilizar en exceso, por ejemplo en una relación molar hasta 1,3, preferentemente hasta 1,1. Si se utiliza un exceso de la

base libre no se forma ningún hemifumarato, incluso aunque se ajuste una relación molar entre la base y el ácido fumárico de 2:1.

La cantidad de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en la solución puede oscilar por ejemplo entre el 5 y el 70% en peso, preferentemente entre el 10 y el 60% en peso, preferiblemente entre el 10 y el 50% en peso y de forma especialmente preferente entre el 15 y el 40% en peso, con respecto a la solución. La solución de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se puede calentar y a continuación enfriar en caso dado a la temperatura deseada para la mezcla con ácido fumárico.

Los disolventes inertes (compatibles) para el 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol y el ácido fumárico son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (hexano, heptano, petróleo ligero, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados alifáticos (cloruro de metileno, cloroformo, di- y tetracloroetano), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (éter dietílico, éter dibutílico, éter t-butil-metilico, éter etilenglicoldimetílico, éter etilenglicoldietílico, éter dietilenglicoldimetílico, tetrahidrofurano, dioxano), cetonas (acetona, 2-butanona, metilisobutilcetona), ésteres de ácido carboxílico y lactonas (acetato de etilo o de metilo, valerolactona) lactamas N-sustituidas (N-metilpirrolidona), amidas de ácido carboxílico (dimetilacetamida, dimetilformamida), ureas acíclicas (dimetilimidazolina), y sulfóxidos y sulfonas (sulfóxido de dimetilo, dimetilsulfona, sulfóxido de tetrametileno, tetrametilsulfona) y alcoholes (metanol, etanol, 1- o 2-propanol, n-, i- y t-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol, éter etilenglicolmonometílico, éter etilenglicolmonoetilico, éter dietilenglicolmonometílico o -monoetilico) y agua. Los disolventes se pueden utilizar individualmente o en forma de una mezcla de al menos dos disolventes. Preferentemente se utilizan disolventes fisiológicamente inocuos conocidos por los especialistas.

La mezcla en la etapa de procedimiento b) se puede llevar a cabo mediante adición lenta o rápida de una solución a otra solución. Una o las dos soluciones se pueden haber calentado. Pero la mezcla también se puede llevar a cabo de tal modo que una o las dos soluciones se encuentren a temperatura ambiente o estén enfriadas, por ejemplo hasta -20 °C, preferentemente hasta una temperatura entre -10 y +10 °C, y de forma sumamente preferente entre -5 y +5 °C. Después de realizar la mezcla, ésta se puede calentar y volver a enfriar, y se puede seguir agitando durante un período de tiempo determinado. También se puede promover la cristalización mediante siembra.

Por regla general, durante el proceso de mezcla ya se forma un precipitado blanco, que es cristalino y se filtra bien. El aislamiento se puede llevar a cabo por decantación, filtrado o centrifugación. Después, el residuo cristalino se puede secar, por ejemplo mediante calentamiento, secado al vacío o calentamiento en vacío, o mediante una corriente de gas en caso dado caliente e inerte (aire, nitrógeno, gases nobles). Los compuestos de la fórmula I se obtienen con altos rendimientos y con una alta pureza. Por regla general se requieren muy pocos pasos de purificación adicional o no se requiere ninguno, por ejemplo recristalizaciones, y el producto se puede utilizar directamente para la preparación de composiciones farmacéuticas.

Otro objeto de la presente invención consiste en una sal de ácido fumárico y 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I, que se puede obtener mediante uno de los procedimientos arriba descritos.

Los compuestos de la fórmula I y el procedimiento de preparación según la invención ofrecen ventajas considerables y en parte inesperadas con respecto a clorhidratos correspondientes. Dado que no se ha podido caracterizar ningún hidrato ni solvato, la selección de disolventes utilizables es amplia y poco crítica. La estabilidad al aire y frente a la humedad permite una manipulación abierta sin medidas de protección especiales. La salificación espontánea y la formación de precipitados cristalinos, al igual que la facilidad de filtración de los mismos, posibilitan procedimientos a escala industrial.

En el procedimiento de salificación según la invención, los compuestos de la fórmula I se obtienen como sólidos cristalinos preponderantemente en una forma polimórfica, que en adelante se designa como forma B. Las formas amorfas de los compuestos de la fórmula I se pueden obtener fácilmente, por ejemplo mediante liofilización o enfriamiento rápido de soluciones. Los compuestos amorfos de la fórmula I no son muy estables y en presencia de humedad tienden a cristalizar. A temperaturas por encima de 40 °C se pueden formar mezclas de la forma cristalina B y de la forma cristalina A, que es termodinámicamente más estable a temperaturas más altas. La forma amorfa es especialmente adecuada como material de partida para la preparación selectiva de formas cristalinas.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I como sólidos cristalinos constituyen formas polimórficas que se pueden preparar selectivamente a partir de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol y que, gracias a su estabilidad, son especialmente adecuadas como principio activo para la formulación de composiciones farmacéuticas. Es sabido que los enantiómeros producen difractogramas de rayos X y espectros Raman idénticos y, en consecuencia, constituyen formas polimórficas iguales [véase, por ejemplo, Z. Jane Li y colaboradores, en J. Pharm. Sci., Vol. 88(3), páginas 337 a 346 (1999)]. Por consiguiente, en el marco de la invención se incluyen formas polimórficas de todos los enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina B de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I, que presenta un diagrama de difracción de rayos X característico con los siguientes reflejos marcados.

ES 2 380 799 T3

	2 theta	Intensidad relativa
	9,52	100
	10,40	12
	12,61	21
	13,28	34
	16,55	72
	17,05	24
	17,23	8
	19,14	80
	19,60	33
	20,86	94
	21,27	33
	21,95	11
	22,50	27
	23,51	27
	23,87	7
	24,96	14
	25,42	32
	25,72	14
	26,76	35
	27,07	12
	28,03	5
	28,87	7
	29,26	18
	30,04	4
	30,36	6
	30,74	5
	31,63	13
	32,76	5
	33,47	5
	34,86	10
	35,16	5
	36,15	6
	37,82	5
	38,88	6

	2 theta	Intensidad relativa
	39,76	9
	41,57	7
	42,44	5
	44,44	5
	45,83	5
	46,67	4

En la tabla anterior se indican las posiciones de los picos (en 2 theta) y las intensidades relativas de los picos. El pico más intenso se ha normalizado a una intensidad relativa de 100.

5 La forma cristalina 13 del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta un diagrama de difracción de rayos X característico en el intervalo entre 2° y 35° 2θ con líneas características marcadas, expresadas en valores d (Å): 9,3 (vs), 7,0 (m), 6,7 (s), 5,37 (s), 5,21 (s), 4,64 (s), 4,52 (s), 4,28 (vs), 4,23 (s), 4,19 (s), 3,94 (m) 3,78 (m), 3,52 (m), 3,49 (m), 3,33 (s), 3,30 (m), 3,06 (s), 2,83 (m).

10 Más arriba y a continuación, las abreviaturas entre paréntesis tienen los siguientes significados: (vs) = intensidad muy fuerte, (s) = intensidad fuerte, (m) = intensidad media, (w) intensidad débil, y (vw) = intensidad muy débil. La abreviatura "sh" en las tablas de los espectros Raman significa hombro.

La forma cristalina 13 del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta un espectro Raman característico con líneas características, expresadas en números de onda (cm⁻¹):

Posición (cm-1)	Intensidad
3070	m
3051	m
3031	m
3016	m
2991	w
2964	m
2930	s
2918	s
2898	sh, m
2878	m
2859	s
2813	vw
1683	m
1601	m
1472	w
1459	m
1444	m
1388	m

ES 2 380 799 T3

Posición (cm-1)	Intensidad
1350	w
1331	w
1323	w
1307	w
1295	m
1267	w
1246	w
1240	w
1236	w
1211	w
1177	w
1162	w
1121	vw
1106	w
1083	w
1074	w
1058	w
1048	w
1000	vs
972	w
957	m
930	w
905	w
857	w
841	m
821	w
797	w
763	vw
753	m
704	vw
634	w
620	vw
610	vw
571	vw
535	m

Posición (cm-1)	Intensidad
512	vw
469	vw
453	vw
412	w
355	w
347	w
325	w
279	m
246	s
239	sh, m
171	m
109	vs
89	vs
78	vs

La forma cristalina B del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta las bandas características en el espectro Raman, expresadas en números de onda (cm-1), a 171 (m).

5 Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina B del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I que presenta un diagrama de difracción de rayos X como el representado en la Figura 1.

Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina B del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I que presenta un espectro Raman como el representado en la Figura 2.

10 La forma cristalina B es la forma termodinámicamente más estable a baja temperatura, por ejemplo hasta aproximadamente 40 °C, y además presenta una extraordinaria estabilidad química y física. La forma polimórfica B también es insensible y estable frente a la influencia de la humedad del aire en caso de altas humedades relativas del aire de hasta el 90%, incluso a lo largo de un período de tiempo prolongado. No se observa ninguna absorción de agua, ninguna formación de hidratos y ninguna transformación en otras formas cristalinas en condiciones normales. La forma polimórfica B tampoco presenta transformaciones de fases al aire y en presencia de humedad. Sin embargo, la forma polimórfica B varía bajo presión elevada o en caso de molienda, y se observa una transformación en la forma cristalina A bajo la acción de una presión elevada. La forma polimórfica B no es higroscópica y solo absorbe pequeñas cantidades de agua superficial. Bajo estas condiciones, la forma polimórfica B tampoco forma solvatos y tampoco se observa ninguna transformación cuando entra en contacto con disolventes. La solubilidad en disolventes polares es muy buena. Su punto de fusión es de aproximadamente 176 °C y su entalpía de fusión es de aproximadamente 113 J/g, determinada mediante DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. La temperatura de transformación en la forma cristalina A está situada aproximadamente por encima de los 40 °C. La forma polimórfica B se puede producir como un polvo sólido con tamaños de partícula medios deseados, que por regla general oscilan entre 1 µm y aproximadamente 500 µm. Gracias a sus propiedades, la forma cristalina B es la más adecuada para la producción de formulaciones farmacéuticas.

25 El compuesto de la fórmula I también produce una forma cristalina B', muy similar a la forma cristalina B, que se puede preparar de forma reproducible y que se diferencian por ejemplo en el diagrama de difracción de rayos X esencialmente por la intensidad de los picos y la posición en el intervalo entre 19 y 19,4° 2θ. Sus propiedades corresponden esencialmente a las de la forma B.

30 El compuesto de la fórmula I también produce una forma cristalina A, termodinámicamente estable a altas temperaturas, que también es estable al aire bajo condiciones normales y bajo exclusión de humedad del aire. La forma cristalina A también es manipulable, de tal modo que se puede utilizar para la producción de composiciones farmacéuticas.

Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina A de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I, que presenta un diagrama de difracción de rayos X característico con los siguientes reflejos marcados.

ES 2 380 799 T3

2 theta	Intensidad relativa
9,51	100
10,43	10
12,58	21
13,30	37
15,66	4
16,51	61
17,03	31
17,25	6
19,12	53
19,26	30
19,63	39
20,77	96
20,99	35
21,22	42
21,92	12
22,57	25
22,77	6
23,55	25
23,86	8
25,00	13
25,33	24
25,54	27
25,60	27
26,76	42
26,99	15
28,07	6
28,42	4
28,68	6
28,88	7
29,17	27
29,91	9
30,25	6
30,68	6
31,61	15

2 theta	Intensidad relativa
32,85	5
33,34	5
34,65	12
34,87	7
35,24	5
35,97	7
37,82	7
38,94	8
39,76	9
40,72	4
41,55	10
42,35	7
43,35	5
44,50	6
45,84	6
46,64	4

En la tabla anterior se indican las posiciones de los picos (en 2 theta) y las intensidades relativas de los picos. El pico más intenso se ha normalizado a una intensidad relativa de 100.

5 La forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta un diagrama de difracción de rayos X característico en el intervalo entre 2° y 35° 2θ con líneas características marcadas, expresadas en valores d (Å): 9,3 (vs), 7,0 (m), 6,7 (s), 5,36 (vs), 5,20 (m) 4,64 (vs), 4,53 (s), 4,26 (vs), 4,18 (s), 3,95 (m), 3,78 (m), 3,57 (m), 3,50 (s), 3,46 (m), 3,33 (s), 3,05 (m), 2,83 (m).

La forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta un espectro Raman característico con líneas características, expresadas en números de onda (cm⁻¹):

10

Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
3070	m
3050	m
3031	m
3017	m
2991	w
2964	m
2931	s
2919	s
2898	sh, m
2872	sh, m

ES 2 380 799 T3

Posición (cm-1)	Intensidad
2859	s
2812	vw
1705	sh, m
1685	m
1644	w
1602	m
1470	w
1459	m
1445	m
1386	m
1351	w
1331	w
1323	w
1316	w
1306	w
1293	m
1269	w
1247	w
1240	w
1236	w
1211	w
1176	w
1163	w
1121	vw
1107	w
1083	w
1075	w
1058	w
1048	w
1000	vs
972	w
957	m
931	w
904	w
857	w

Posición (cm-1)	Intensidad
842	m
821	w
797	w
763	w
753	m
706	vw
634	w
620	vw
610	vw
571	vw
535	m
512	vw
468	vw
453	vw
413	w
355	w
347	w
326	w
280	m
246	s
239	sh, m
108	vs
89	vs
78	vs

La forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I presenta una o las dos bandas características en el espectro Raman, expresadas en números de onda (cm-1), a 1644 (w) y 1705 (sh, m).

5 Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I que presenta un diagrama de difracción de rayos X como el representado en la Figura 3.

Otro objeto de la invención consiste en una forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I que presenta un espectro Raman como el representado en la Figura 4.

10 La forma cristalina A es la forma termodinámicamente más estable a alta temperatura, por ejemplo aproximadamente al menos 40 °C o más. La forma polimórfica A presenta además una extraordinaria estabilidad química a altas temperaturas, también en presencia de humedad del aire. La estabilidad física es menor, pues a presión elevada y ya a temperatura ambiente con o sin influencia de la humedad se produce una transformación en la forma polimórfica B. Sin embargo, no se observa ninguna absorción de agua ni ninguna formación de hidratos. La forma polimórfica A tampoco forma solvatos. En contacto con disolventes se puede producir una transformación en la forma cristalina B. La solubilidad en disolventes polares es muy buena y comparable con la solubilidad de la forma polimórfica B. Su punto de fusión es de aproximadamente 175,5 °C y su entalpía de fusión es de aproximadamente 111 J/g, determinada mediante DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. La forma polimórfica A se puede producir como un polvo

sólido con tamaños de partícula medios deseados, que por regla general oscilan entre 1 µm y aproximadamente 500 µm. Es recomendable almacenar la forma cristalina A bajo un gas protector seco (por ejemplo nitrógeno).

La forma polimórfica A se puede transformar en la forma cristalina B (B') y viceversa. Las formas A y B constituyen un sistema enantiotropo con un punto o intervalo de transición de aproximadamente 40 a 60 °C. Por lo tanto, otro objeto de la invención consiste en mezclas de las formas cristalinas A y B en cualquier proporción de mezcla. La red cristalina de las formas A y B son muy similares, lo que se demuestra por ejemplo en que los espectros Raman y los diagramas de difracción de rayos X solo presentan ligeras diferencias. Además de diferentes intensidades de picos del mismo tipo, en la zona de 21° 2θ la forma A presenta dos picos y la forma B presenta tres picos.

En lo que respecta a los puntos de fusión y las entalpías de fusión indicadas se ha de señalar que en la calorimetría diferencial de barrido (*Differential Scanning Calorimetry* -DSC) se obtienen valores muy similares para las diferentes formas cristalinas. En una toma de imágenes de difracción de rayos X dependiente de la temperatura partiendo de la forma B se comprobó que, con una temperatura creciente, en primer lugar se produce una transformación completa en la forma cristalina A (aproximadamente 50 °C) y después, a aproximadamente 150 °C, se observa una transformación en una nueva forma C que solo es estable a altas temperaturas y hasta el punto de fusión. Por ello no se puede excluir la posibilidad de que los valores para el punto de fusión y la entalpía de fusión deban ser asignados a la forma C.

Las formas polimórficas se pueden preparar mediante métodos de cristalización conocidos en sí a partir de la sal fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol, por ejemplo agitación de suspensiones (ajuste de equilibrios de fases), precipitación, recristalización, o evaporación de disolventes. Se pueden utilizar soluciones diluidas, saturadas o sobresaturadas, con o sin siembra de formadores de germen de cristalización. Las temperaturas para formar soluciones pueden llegar hasta los 100 °C. La cristalización se puede iniciar mediante enfriamiento a una temperatura entre aproximadamente -100 °C y 30 °C, y preferentemente entre -30 °C y 20 °C, pudiendo tener lugar el enfriamiento de forma continua o por etapas. Para producir soluciones o suspensiones se pueden utilizar materiales de partida amorfos o cristalinos con el fin de lograr altas concentraciones en soluciones y otras formas cristalinas.

Un procedimiento para producir la forma cristalina B del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se caracteriza porque

a) una forma pulverulenta sólida amorfa de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se trata con un gas inerte que contiene vapor de agua hasta la formación completa de la forma cristalina B; o

b) se prepara una suspensión de la forma amorfa de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en un disolvente como vehículo y la suspensión se agita hasta la formación completa de la forma cristalina B; o

c) el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se disuelve en un disolvente, a continuación se precipita y en caso dado se agita hasta la formación completa de la forma cristalina B;

siendo la temperatura en las etapas de procedimiento a), b) y c) a lo sumo de 90 °C, preferiblemente a lo sumo 60 °C y de forma especialmente preferente a lo sumo 40 °C.

Preferentemente, la temperatura en las etapas de procedimiento a) y b) es a lo sumo de 40 °C y de forma especialmente preferente el procedimiento se lleva a cabo a temperatura ambiente. Los gases inertes son por ejemplo aire, nitrógeno y gases nobles, siendo especialmente preferente el aire por motivos económicos. La humedad relativa de los gases puede oscilar por ejemplo entre el 40 y el 90%, preferentemente entre el 60 y el 90%. El tiempo de tratamiento en la etapa de procedimiento a) depende esencialmente del tamaño de partícula y de la humedad relativa, y puede oscilar por ejemplo entre 5 y 100 horas. Si en la etapa de procedimiento a) la humedad relativa del aire es demasiado baja y/o el tiempo de tratamiento es demasiado corto, además de la forma A también se puede producir la forma polimórfica B. Después del aislamiento, el residuo cristalino se puede secar de modo habitual, evitándose convenientemente las temperaturas mayores de 40 °C.

La etapa de procedimiento b) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre aproximadamente -20° y 40 °C y de forma especialmente preferente entre -5 °C y 25 °C (aproximadamente la temperatura ambiente). Los disolventes que entran en consideración ya han sido mencionados más arriba. El tiempo de tratamiento en la etapa de procedimiento b) puede oscilar entre 5 y 100 horas. Después del aislamiento, el disolvente utilizado o la mezcla de disolventes utilizada se puede retirar de forma habitual mediante procedimientos de secado conocidos.

Para la preparación de soluciones en el paso de procedimiento c) se puede utilizar la forma cristalina A, B o la forma amorfa del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol. La concentración de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en la solución depende de la temperatura elegida y del disolvente. La cantidad disuelta puede ser por ejemplo del 0,5 al 50, preferentemente el 0,5 al 30, preferiblemente del 0,5 al 20 y de forma especialmente preferente del 1 al 15 por ciento en peso, con respecto al disolvente. La temperatura para la disolución puede llegar hasta 70 °C, preferentemente hasta 60 °C y preferiblemente hasta 40 °C. La solución también se puede preparar a temperatura ambiente si se utilizan disolventes con alta capacidad de disolución, por ejemplo agua, acetona, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol, N-metilpirrolidona y propilenglicol. La precipitación se puede llevar a cabo mediante enfriamiento, retirada parcial o total del disolvente, adición de un precipitante (no disolvente, por ejemplo heptano o éter metil-t-butílico) o una combinación de estas medidas. El concepto "enfriamiento" puede significar enfriamiento lento o enfriamiento brusco a temperaturas hasta -20 °C y preferentemente hasta 0 °C. El disolvente se

5 puede retirar por calentamiento, en corriente de gas, aplicación de vacío o una combinación de estas medidas. El concepto "calentamiento" para retirar disolventes significa en la etapa de procedimiento c) una temperatura de a lo sumo 40 °C y preferentemente a lo sumo 30 °C. En el procedimiento de precipitación según la etapa de procedimiento c), las suspensiones obtenidas se agitan después preferentemente durante más tiempo a temperaturas de -20 °C y preferentemente de 0 °C a 10 °C, para transformar la forma cristalina A que, posiblemente se ha producido, en la forma polimórfica B.

10 La preparación de la forma polimórfica B es relativamente poco crítica. Para la preparación también se pueden utilizar procedimientos de evaporación. En este procedimiento se ha de tener en cuenta la elección de los disolventes y en especial la temperatura de evaporación. Con temperaturas cercanas a la temperatura ambiente se forma principalmente la forma polimórfica B. A temperaturas por encima de 40 °C y preferentemente a partir de 50 °C se forma principalmente la forma polimórfica A. Además, a temperatura ambiente también se observa la formación de mezclas de las formas cristalinas A y B.

15 Para la producción selectiva de la forma cristalina A se pueden utilizar en principio los mismos procedimientos que para la producción de la forma cristalina B, manteniendo la temperatura en las etapas de procedimiento individuales por encima de 40 °C. La temperatura puede oscilar por ejemplo entre 50 °C y 120 °C y preferentemente entre 50 °C y 100 °C. Preferentemente, las bajas temperaturas después del enfriamiento no se mantienen durante más de 2 días y ventajosamente 1 día.

Un procedimiento para producir la forma cristalina A del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I se caracteriza porque

- 20 a) una forma pulverulenta sólida amorfa de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se trata con un gas inerte que contiene vapor de agua hasta la formación completa de la forma cristalina A; o
- b) se prepara una suspensión de la forma amorfa de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en un disolvente como vehículo y la suspensión se agita hasta la formación completa de la forma cristalina A; o
- 25 c) el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol se disuelve en un disolvente, a continuación se precipita y se agita hasta la formación completa de la forma cristalina A;

siendo la temperatura en las etapas de procedimiento a), b) y c) mayor de 90 °C, preferiblemente mayor de 60 °C y de forma especialmente preferente mayor de 40 °C, y después del enfriamiento se aísla la forma cristalina.

30 Gracias a su perfil de propiedades total favorable, el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol es extraordinariamente adecuado como principio activo para composiciones farmacéuticas y de forma especialmente preferente para medicamentos analgésicos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I como principio activo en medicamentos, preferentemente como principio activo en analgésicos. Aquí también son preferentes, como en toda la solicitud, los diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros enantioméricos con configuración trans del anillo de fenilo y del grupo dimetilaminometilo (configuración 1R,2R o 1S,2S), siendo totalmente preferente el enantiómero con la configuración absoluta (1R,2R).

35 Otro objeto de la invención consiste en una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I y un vehículo farmacéutico o un diluyente farmacéutico.

El compuesto de la fórmula I puede estar presente en la composición como una forma cristalina A, una forma cristalina B o una mezcla de las formas A y B. Preferentemente, la composición contiene la forma cristalina B.

40 La cantidad de compuestos de la fórmula I depende esencialmente del tipo de formulación y de la dosificación deseada durante el período de la administración. La cantidad de las respectivas sales según la invención que se ha de administrar al paciente puede variar y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 5000 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 500 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos un compuesto de este tipo.

45 Las formulaciones para administración oral pueden consistir en formulaciones sólidas, por ejemplo tabletas, cápsulas, píldoras y pastillas. Las formulaciones para administración oral también pueden consistir en formulaciones líquidas, por ejemplo soluciones, suspensiones, jarabes o elixires. Las formulaciones líquidas y sólidas también incluyen la incorporación de los compuestos de la fórmula I en alimentos sólidos o líquidos. Los líquidos también incluyen soluciones para administración parenteral, como por ejemplo infusión o inyección.

50 Los compuestos de la fórmula I y las formas cristalinas se pueden utilizar directamente en forma de polvo (partículas micronizadas), granulados, suspensiones o soluciones, o se pueden mezclar con otros ingredientes y componentes farmacéuticamente aceptables y después pulverizar para rellenar con el polvo cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimir el polvo en tabletas, píldoras o pastillas, o suspender o disolver el polvo en un vehículo para preparar suspensiones, jarabes o elixires. Después de comprimir las tabletas, píldoras o pastillas, éstas se pueden cubrir con un revestimiento.

55

Los ingredientes y componentes farmacéuticamente aceptables para los diferentes tipos de formulación son conocidos en sí. Se puede tratar por ejemplo de aglutinantes, como polímeros sintéticos o naturales, excipientes, lubricantes, agentes tensioactivos, edulcorantes y sustancias aromáticas, productos de revestimiento, conservantes, colorantes, espesantes, sustancias auxiliares, productos antimicrobianos y vehículos para los diferentes tipos de formulación.

5 Como ejemplos de aglutinantes se mencionan: goma arábiga, goma de tragacanto, goma de acacia y polímeros biodegradables, como homo- o copoliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilendioles, polialquilendioles y/o ácidos hidroxicarboxílicos alifáticos; homo- o copoliamidas de ácidos dicarboxílicos, alquilendiaminas y/o ácidos aminocarboxílicos alifáticos; copolímeros de poliéster-poliamida correspondientes, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos y policarbonatos. Los polímeros biodegradables pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Como
10 ejemplos específicos se mencionan: ácido poliglicólico, ácido poliláctico y ácido poli-D,L-láctico/glicólico. Otros ejemplos de polímeros consisten en polímeros solubles en agua, como por ejemplo polioxaalquileo (polioxaetileno, polioxapropileno y polímeros mixtos de éstos), poliacrilamidas y poliacrilamidas hidroxialquiladas, ácido polifumárico y ésteres o amidas del mismo, ácido poliacrílico y ésteres o amidas del mismo, alcohol polivinílico y ésteres o éteres del mismo, polivinilimidazol, polivinilpirrolidona y polímeros naturales, como por ejemplo quitosán.

15 Los excipientes consisten por ejemplo en fosfatos, como fosfato dicálcico.

Como ejemplos de lubricantes se mencionan: aceites naturales o sintéticos, grasas, ceras o sales de ácidos grasos, como el estearato de magnesio.

Los agentes tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o neutros. Como ejemplos de agentes
20 tensioactivos se mencionan: lecitina, fosfolípidos, sulfato de octilo, sulfato de decilo, sulfato de dodecilo, sulfato de tetradecilo, sulfato de hexadecilo y sulfato de octadecilo, oleato de sodio o caprato de sodio, ácidos 1-acilaminoetano-2-sulfónicos, como ácido 1-octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, 1-tetradecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácidos biliares, sales y derivados de éstos, como por ejemplo ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico y glicocolatos de sodio, caprato de sodio, laurato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, dioctilsulfosuccinato de sodio, cocamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterolos, mono- o diestearato de glicerina, mono- o dioleato de glicerina, mono- o dipalmitato de glicerina y estearato de polioxietileno.

Los edulcorantes son, por ejemplo, sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo.

Las sustancias aromáticas son, por ejemplo, menta, aceite de la gaulteria o aromas frutales, como aroma de cerezas o
30 de naranja.

Los productos de revestimiento son, por ejemplo, gelatinas, ceras, goma laca, azúcar o polímeros biodegradables.

Los conservantes son, por ejemplo, metil- o propilparabén, ácido sórbico, clorobutanol y fenol.

Las sustancias auxiliares consisten por ejemplo en sustancias olorosas.

Los espesantes son, por ejemplo, polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos
35 y alcoholes grasos.

Los vehículos líquidos son, por ejemplo, agua, alcoholes (etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, politriazinas y aceites. Los vehículos sólidos son, por ejemplo, talco, arcillas, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, óxido de aluminio y sólidos similares.

La composición según la invención también puede contener productos isotónicos, como por ejemplo azúcares,
40 tampones fisiológicos y cloruro de sodio.

La composición según la invención también puede estar formulada en forma de una pastilla efervescente o polvos efervescentes, que se descomponen en un entorno acuoso produciendo soluciones o suspensiones para beber.

Un jarabe o elixir puede contener el compuesto de la fórmula I, un azúcar como sacarosa o fructosa como edulcorante,
un conservante (como metilparabén), un colorante y un saborizante (como sustancias aromáticas).

45 La composición según la invención también puede consistir en formulaciones con liberación retardada y controlada del principio activo en contacto con líquidos corporales del tracto gastrointestinal, para alcanzar un nivel esencialmente constante y eficaz del principio activo en el plasma sanguíneo. Para este fin, los compuestos de la fórmula I se pueden alojar en una matriz polimérica de un polímero biodegradable, de un polímero soluble en agua o de estos dos polímeros, dado el caso junto con un agente tensioactivo adecuado. En este contexto, el concepto "alojar" puede significar la
50 incorporación de micropartículas en la matriz polimérica. También se pueden obtener formulaciones con liberación retardada y controlada del principio activo mediante el encapsulado de micropartículas dispersadas o microgotas emulsionadas a través de tecnologías conocidas de revestimiento de dispersiones y emulsiones.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar junto con al menos otro principio activo farmacéutico para terapias combinadas. Para ello, en la composición según la invención se puede dispersar o disolver adicionalmente al menos otro principio activo.

5 Otro objeto de la invención consiste en la utilización de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I para producir una composición farmacéutica, en particular para el tratamiento de estados del dolor.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento del dolor, en el que a un paciente que padece dolores se le administra una cantidad eficaz de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I.

10 Preferentemente, el medicamento según la invención (la composición farmacéutica según la invención) es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente el síndrome de atención deficiente (ADS); ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; abuso de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o la reducción de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos, en particular a los opioides; el síndrome de reflujo gastroesofágico; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; como ansiolítico; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora y como anestesia local.

25 De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención (la composición farmacéutica según la invención) es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático o dolor visceral; depresiones; epilepsia; enfermedad de Parkinson; abuso de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; preferentemente para la profilaxis y/o la reducción de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos, en particular a los opioides, o como ansiolítico.

30 De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención (la composición farmacéutica según la invención) es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático o dolor visceral.

35 De forma especialmente preferente se utiliza al menos una sal según la invención, en caso dado opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de los enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, y en caso dado también una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, migraña, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple, disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente el síndrome de atención deficiente (ADS), ataques de pánico, epilepsia, tos, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, esquizofrenia, isquemias cerebrales, espasmos musculares, calambres, trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad, abuso de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; preferentemente para la profilaxis y/o la reducción de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas (principalmente nicotina y/o cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de tolerancia a drogas y/o medicamentos, en particular a los opioides, el síndrome de reflujo gastroesofágico, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, como ansiolítico, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido, para modular la actividad motora y como anestesia local.

50 El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, *sprays*, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido.

60 Además de al menos una sal según la invención, en caso dado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de su racemato o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular de los enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, el medicamento según la invención contiene normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, que preferentemente se pueden seleccionar entre el grupo consistente en materiales de soporte, sustancias de carga,

disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, explosivos, deslizantes, lubricantes, sustancias aromáticas y aglutinantes.

5 La elección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y las cantidades utilizables de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y los *sprays*.

10 También son preparados de administración percutánea adecuados los preparados en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel.

Los preparados administrables por vía oral o percutánea también pueden liberar las sales según la invención correspondientes de forma retardada.

15 La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos muy conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Eds. A. R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular en el volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

20 La cantidad de las sales según la invención correspondientes que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 5.000 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 500 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de dichos compuestos.

Los siguientes ejemplos describen más detalladamente la invención.

En todas las mediciones DSC (si no se indica otra cosa) la velocidad de calentamiento es de 10 °C/minuto; las temperaturas indicadas son picos máximos.

25 A) Preparación de fumarato de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol]

Ejemplo A1: Preparación como forma cristalina B

30 0,0694 g de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol se disuelven en 0,50 ml de acetato de etilo. Al mismo tiempo se prepara una segunda solución de 0,0356 g de ácido fumárico en 20 ml de acetato de etilo. La segunda solución se añade gota a gota a la primera solución a 40 °C y se mezcla bajo agitación, con lo que inmediatamente se forma un precipitado blanco. La mezcla se enfría bajo agitación a 23 °C, con lo que se forma un residuo pegajoso. El residuo se calienta a 40 °C y después se enfría a 5 °C varias veces, hasta que queda un sólido blanco. Luego se filtra el precipitado a través de una frita de vidrio y el residuo se seca mediante aspiración de aire a través del mismo durante 2 minutos. Se obtienen 0,0810 mg (78% del valor teórico) de fumarato de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol en forma de un sólido blanco cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 176 °C y una entalpía de fusión de aproximadamente 113 J/g, determinada mediante calorimetría diferencial de barrido (*Differential-Scanning Calorimetry* - DSC) con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. El sólido cristalino es la forma polimórfica B, cuyo diagrama de difracción de rayos X está representado en la Figura 1. El espectro Raman está representado en la Figura 2.

Si se utiliza el doble de cantidad de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol, también se forma únicamente el fumarato 1:1.

40 Ejemplo A2: Preparación como forma cristalina B

45 0,81 g (7,0 mmol) de ácido fumárico se disuelven en 400 ml de acetato de etilo y se añaden gota a gota a una solución de 1,64 g (7 mmol) de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol en 10 ml de acetato de etilo. En el lugar de goteo se produce un enturbiamiento, pero no se forma ningún precipitado sólido. En primer lugar se deposita un aceite, que solo se cristaliza lentamente. El aceite se raspa de la pared del matraz de vidrio y la suspensión aceitosa se mantiene a una temperatura de 50 a 60 °C en el rotavapor, con lo que la cristalización progresa. Al enfriarla en el refrigerador se deposita un precipitado blanco untuoso. Esta mezcla se mantiene de nuevo a 50 °C en el rotavapor y después se mantiene durante 3 días en el refrigerador. Después, la suspensión se calienta de nuevo a 50 °C en el rotavapor y a continuación se enfría a temperatura ambiente. El precipitado, ahora cristalino, se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca con una corriente de aire. El rendimiento de cristales en forma de bastoncillos corresponde al 95,3% del valor teórico. El análisis DCS da como resultado una señal endotérmica (pico) a 175,6 °C. Después de un secado en vacío (100 mbar) a 50 °C se obtienen las siguientes propiedades: picos DCS 156,6 y 174,5 °C, el diagrama de difracción de rayos X corresponde a la forma B.

Ejemplo A3: Preparación como forma cristalina B

8,92 g de ácido fumárico se suspenden en 120 ml de acetato de etilo y la suspensión se calienta a una temperatura de 55 a 60 °C. 17,96 g de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol se disuelven a 60 °C en 108 ml de acetato

de etilo y se añaden lentamente gota a gota a la suspensión. En el lugar de goteo se forma inmediatamente un sólido. Después de añadir toda la solución, la suspensión se agita durante otras 4 horas a 60 °C y con una velocidad del agitador de 700 rpm. A continuación se calienta durante una hora a 70 °C y luego se deja que la suspensión se enfríe a temperatura ambiente bajo agitación. El sólido cristalino se filtra, se lava con acetato de etilo, se suspende de nuevo en acetato de etilo, luego se filtra y se seca al aire. El rendimiento es de 26,99 g (99,3% del valor teórico). El diagrama de difracción de rayos X corresponde a la forma B. El análisis DCS muestra una señal endotérmica (pico) a 175,1 °C.

Ejemplo A4: Preparación de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol

a) Preparación

En un matraz de 1 l se disuelven 23,16 g de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol (pureza del 75,9% según análisis HPLC) en 588 ml de acetato de etilo y la solución se calienta a 55 °C. Después se añaden de golpe bajo agitación 8,75 g de ácido fumárico. Los aglomerados de ácido fumárico formados se desmenuzan con una espátula. La mezcla se agita durante 4 horas a 55 °C y, después de enfriarla, durante otras 2 horas a 20 °C. A continuación, el precipitado cristalino se filtra a través de una frita de filtro, se lava una vez con 20 ml de acetato de etilo y se seca mediante aspiración de aire a través del mismo. En el termoanálisis (DSC) se detecta una señal endotérmica amplia a 153,8 °C. De acuerdo con el análisis HPLC, la pureza (con respecto al fenol) es del 89,4%. El rendimiento es de 18,4 g (70,0% del valor teórico).

b) Purificación mediante lavado por agitación

El producto crudo obtenido según A4 a) se introduce y pesa en un matraz de vidrio, se mezcla con disolvente y se trata durante 90 minutos con ultrasonido (frecuencia sonora 100%) a 40 °C. Después se guarda durante una hora a 4 °C y a continuación se aspira el sólido formado. Los residuos secados al aire se pesan para determinar el rendimiento, y la pureza se determina mediante análisis HPLC. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1. Se utilizan las siguientes abreviaturas: EtAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, PrOH es i-propanol, AcNi es acetonitrilo, Tol es tolueno, Hex es n-hexano, DiEt es éter dietílico, BuMe es éter t-butilmetílico, Ace es acetona, MeEt es metiletilcetona, THF es tetrahidrofurano.

Tabla 1:

Cantidad de fumarato (mg)	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2 (ml)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
100,6	EtAc (2,0)	-	95,9	90,0
100,6	PrOH (2,0)	-	66,2	94,9
100,7	Hex (2,0)	-	87,6	89,8
102,2	AcNi (2,0)	-	96,0	90,5
100,9	Tol (2,0)	-	99,5	89,5
100,3	DiEt (2,0)	-	73,9	89,9
101,1	BuMe (2,0)	-	92,4	89,9
101,4	Ace (2,0)	-	84,8	91,6
101,3	MeEt (2,0)	-	90,1	91,2
100,7	THF (2,0)	-	73,7	94,2
101,4	Ace (1,98)	EtOH (0,02)	76,2	92,8
101,0	Ace (1,96)	EtOH (0,04)	77,3	92,8
102,7	Ace (1,94)	EtOH (0,06)	72,2	94,1
101,7	Ace (1,92)	EtOH (0,08)	75,1	93,0
102,1	Ace (1,90)	EtOH (0,10)	74,2	93,4

c) Purificación mediante lavado por agitación

El producto crudo obtenido según A4 a) se introduce y pesa en un matraz de vidrio, se mezcla con disolvente y se agita en una Thermomix a 50 °C durante 6 horas. Después, las soluciones se conservan a 23 °C a lo largo de la noche, se filtran, el

ES 2 380 799 T3

residuo se lava con 2,5 ml del disolvente correspondiente y luego se seca al aire. Se determinan el rendimiento y la pureza (HPLC) del residuo. La siguiente Tabla 2 proporciona más datos.

Tabla 2:

Cantidad de fumarato (mg)	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2 (ml)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
517,1	PrOH (10,0)	-	59,8	97,8
516,4	Ace (10,0)	-	73,2	92,7
506,9	THF (10,0)	-	67,6	96,6
518,3	Ace (9,70)	EtOH (0,30)	69,1	96,4

5 d) Purificación mediante lavado por agitación

El producto crudo obtenido según A4 a) se introduce y pesa en un matraz de vidrio, se mezcla con disolvente y se agita en una Thermomix a 50 °C durante 6 horas. Después, las soluciones se conservan a 4 °C a lo largo de la noche, se filtran, el residuo se lava con 2,5 ml del disolvente correspondiente y luego se seca al aire. Se determinan el rendimiento y la pureza (HPLC) del residuo. La siguiente Tabla 3 proporciona más datos.

10

Tabla 3:

Cantidad de fumarato (mg)	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2 (ml)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
516,5	PrOH (10,0)	-	62,8	97,4
511,2	Ace (10,0)	-	79,3	91,9
506,9	THF (10,0)	-	67,9	96,5
514,3	Ace (9,70)	EtOH (0,30)	68,4	96,3

e) Purificación mediante lavado por agitación

El producto crudo así obtenido se introduce y pesa en un matraz de vidrio, se mezcla con disolvente y se agita en una Thermomix a 50 °C durante 6 horas. Después, las muestras se enfrían en intervalos de aproximadamente 17 minutos aproximadamente 5 °C hasta llegar a 20 °C y a continuación las muestras se conservan a 4 °C durante 3 días, se filtran, el residuo se lava con 2,5 ml del disolvente correspondiente y luego se seca al aire. Se determinan el rendimiento y la pureza (HPLC) del residuo. La siguiente Tabla 4 proporciona más datos.

15

Tabla 4:

Cantidad de fumarato (mg)	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2 (ml)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
517,1	PrOH (10,0)	-	62,8	97,8
516,4	Ace (10,0)	-	79,3	91,6
506,9	THF (10,0)	-	67,5	96,5
518,3	Ace (9,70)	EtOH (0,30)	68,7	96,4

20 f) Purificación mediante recristalización

500 mg del producto crudo obtenido según A4 a) se introducen en un matraz de vidrio y después se combinan con 16 ml de una mezcla de disolventes consistente en un 80% en volumen de Ace y un 20% en volumen de PrOH. La mezcla se calienta a reflujo en el rotavapor, se combina con otros 30 ml de la mezcla de disolventes y se mantiene en el rotavapor

hasta que se ha formado una solución clara. La solución se enfría lentamente a 23 °C a lo largo de la noche, el precipitado cristalino se filtra y se seca al aire. Se obtienen 308,8 mg (61,8%) de producto cristalino con una pureza del 97,3%.

5 260 mg del producto cristalino se suspenden de nuevo en 20 ml de una mezcla de disolventes consistente en un 80% en volumen de Ace y un 20% en volumen de PrOH y después se calienta a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfría lentamente a 23 °C. El precipitado cristalino se filtra y se seca al aire. Se obtienen 210,8 mg (42,2%) de producto cristalino con una pureza del 99,05%.

g) Purificación mediante recristalización

10 500 mg del producto crudo obtenido según A4 a) se introducen en un matraz de vidrio y después se combinan con 30 ml de una mezcla de disolventes consistente en un 60% en volumen de Ace y un 40% en volumen de PrOH. La mezcla se calienta hasta que se forma una solución clara. Después se desconecta la calefacción y se deja que la solución se enfríe a temperatura ambiente a lo largo de la noche. El precipitado cristalino se filtra y se seca al aire. Se obtienen 197,9 mg (39,6%) de producto cristalino con una pureza del 97,7%.

Ejemplo A5: Preparación de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol

15 En un matraz de vidrio se introducen 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol (designado como base en el encabezamiento de la Tabla 5) y ácido fumárico y después se añade el disolvente o la mezcla de disolventes. A continuación, la mezcla se agita durante 6 horas a 55 °C en un agitador con calefacción. Después se enfría a 30 °C en un plazo de una hora y se deja reposar a lo largo de la noche a temperatura ambiente. El precipitado cristalino se filtra y después se seca al aire. Los residuos secados al aire se pesan para determinar el rendimiento, y la pureza de determina
20 mediante análisis HPLC. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 5. EtAc es acetato de etilo. Las mayores purezas se observan en caso de adición de medio equivalente de ácido fumárico (89,7 mg), pero solo con rendimientos bajos.

Tabla 5:

Ácido fumárico (mg)	Base (mg)	EtAc (ml)	PrOH (ml)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
134,7	360,4	5,57	0,62	56,83	85,84
179,9	360,2	5,40	1,35	79,91	89,08
179,7	360,3	6,75	-	57,54	81,35
89,8	360,2	5,63	-	42,04	79,76
89,7	360,4	5,63	-	48,83	81,05
135,4	360,1	5,57	0,62	44,43	92,33
89,6	360,0	4,50	1,12	38,47	92,35
89,9	360,1	4,50	1,13	39,36	92,92
179,4	360,3	6,75	-	64,10	81,37
179,4	360,5	5,40	1,35	90,49	83,80
134,7	360,0	5,57	0,62	47,10	80,76

B) Preparación de fumarato de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol amorfo

25 Ejemplo B1: Liofilización

601,2 mg del fumarato preparado de acuerdo con el ejemplo A1 se disuelven en 8 ml de agua y después se enfrían bruscamente a -85 °C. Luego se liofilizan a esa temperatura y con una presión de 0,250 mbar durante 21 horas. Se obtiene cuantitativamente un residuo sólido blanco que en presencia de una humedad relativa del aire del 22% y a 25 °C sigue siendo amorfo después de 2 meses. Mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento
30 10 °C/minuto) se determina una temperatura de transición vítrea de cerca de 55 °C. Un pico exotérmico a 118 °C se atribuye a una cristalización. El material cristalino formado se funde a aproximadamente 175,5 °C, lo que indica la formación de la forma polimórfica A.

Ejemplo B2: Liofilización

500,7 mg del fumarato preparado de acuerdo con el ejemplo A1 se disuelven en 8 ml de agua y después se enfrían bruscamente a -80 °C. Luego se liofilizan a esa temperatura y con una presión de 0,570 mbar durante 20 horas. Se obtiene cuantitativamente un residuo sólido blanco, que es amorfo.

C) Preparación de la forma cristalina A

5 Si no se indica ninguna otra cosa, las formas cristalinas se determinan mediante comparación de los espectros Raman.

Ejemplo C1: Equilibrios de fases con suspensiones en acetato de etilo

10 A 101 mg del fumarato preparado de acuerdo con el Ejemplo A1 se le añaden 25 ml de acetato de etilo y la mezcla se calienta a 70 °C bajo agitación. Después se agita durante 2 horas a esa temperatura. A continuación se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 87 mg de la forma cristalina A en forma de un polvo blanco.

Ejemplo C2: Cristalización a partir de acetato de etilo

15 80 mg del fumarato preparado según el ejemplo A1 se disuelven en 60 ml de acetato de etilo a 65 °C. La solución clara obtenida primero se enfría a temperatura ambiente y después se mantiene durante 2 horas a dicha temperatura. Se forma un precipitado blanco. La suspensión se deja reposar durante otras 18 horas a 5 °C. Después se filtra el precipitado y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 55 mg de la forma cristalina A en forma de un polvo blanco. El sólido cristalino presenta un punto de fusión de 175,5 °C y una entalpía de fusión de 111 J/g, determinada mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. El sólido cristalino es la forma polimórfica A, cuyo diagrama de difracción de rayos X está representado en la Figura 3. El espectro Raman está representado en la Figura 4.

Ejemplo C3: Cristalización a partir de acetato de etilo

20 400 mg del fumarato preparado según el ejemplo A1 se disuelven en 450 ml de acetato de etilo a 65 °C durante 2 horas. La solución clara obtenida primero se enfría a temperatura ambiente y después se mantiene durante 2,5 horas a dicha temperatura. No se forma ningún precipitado. La suspensión se deja reposar durante otros 4 días a 5 °C.

25 Después se filtra el precipitado blanco formado y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 301 mg de la forma cristalina A en forma de un polvo blanco.

Ejemplo C4: Cristalización a partir de tetrahidrofurano (THF)

30 50 mg del fumarato preparado según el ejemplo A1 se disuelven durante 45 minutos en 4 ml de THF a 60 °C. Después se enfría con hielo seco. No se forma ningún precipitado. La solución se deja reposar durante otros 18 días a -18 °C. Después se filtró el precipitado blanco formado y el residuo se secó en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 12 mg de la forma A cristalina en forma de un polvo blanco.

Ejemplo C5: Cristalización a partir de isopropanol mediante evaporación

35 29 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B2 se disuelven en 6 ml de isopropanol a temperatura ambiente y se filtran a través de un filtro de 0,22 µm. La solución se agita después durante 2 días a 50 °C en un recipiente abierto. Luego se enfría a temperatura ambiente y el disolvente restante se evapora en una corriente de nitrógeno. El residuo sólido consiste en la forma cristalina A.

D) Preparación de la forma cristalina B

Ejemplo D1:

40 80,1 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2 ml de acetona y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 50 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco. El punto de fusión, la entalpía de fusión, el diagrama de difracción de rayos X y el espectro Raman corresponden a los valores, el diagrama y el espectro indicados en el ejemplo A1.

Ejemplo D2:

45 80 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2 ml de dioxano y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 35 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D3:

50 80 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2 ml de acetato de etilo y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 50 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D4:

80 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2,5 ml de isopropanol y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 36 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

5 Ejemplo D5:

80 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2 ml de tetrahidrofurano y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 44 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D6:

10 80 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 2 ml de éter butilmetílico terciario y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 58 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D7:

15 40 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B1 se suspenden en 0,02 ml de agua y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 18 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D8:

20 25 mg del fumarato producido según el ejemplo A1 y 25 mg del fumarato producido según el ejemplo C3 se suspenden en 1 ml de isopropanol y la suspensión se agita durante 24 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 31 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D9:

24 mg del fumarato producido según el ejemplo D2 y 20 mg del fumarato producido según el ejemplo A1 se suspenden en 5 ml de isopropanol y la suspensión se agita durante 19 horas a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 3,3 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

25 Ejemplo D10:

20 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B2 se suspenden en 2 ml de acetato de etilo y la suspensión se agita durante 1 mes a 23 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 12 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D11:

30 20 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B2 se suspenden en 2 ml de acetato de etilo y la suspensión se agita durante 1 mes a 40 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 11 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D12:

35 20 mg del fumarato amorfo producido según el ejemplo B2 se suspenden en 2 ml de tolueno y la suspensión se agita durante 1 mes a 40 °C. Después se filtra y el residuo se seca en una corriente de aire a temperatura ambiente. Se obtienen 6 mg de la forma cristalina B en forma de un polvo blanco.

Ejemplo D13: Recristalización a partir de isopropanol

40 En un matraz agitador se suspenden 2,0 g de la sal de fumarato preparada de acuerdo con el ejemplo A4a en 30 ml de isopropanol y la suspensión se calienta a 80 °C en un plazo de 10 minutos con una velocidad del agitador de aproximadamente 600 rpm (revoluciones por minuto), con lo que se forma una solución transparente. Luego se aumenta la velocidad a 800 rpm y la solución se agita a esta temperatura durante 10 minutos, y cerca del final se aumenta la velocidad brevemente a 1.000 rpm. Después se baja la temperatura a 10 °C a lo largo de 155 minutos con una tasa de enfriamiento creciente. El sólido blanco se filtra y se seca al aire (1,315 g, 65,8%). De acuerdo con el difractograma de rayos X de polvo, sólo se miden líneas de la forma cristalina B. El termooanálisis (DSC) muestra señales endotérmicas a 152,4 °C y 174,0 °C. En el análisis termogravimétrico no se observa ninguna pérdida de peso significativa, de modo que no puede haber ninguna forma solvatada. La pureza determinada mediante HPLC es del 97,9%.

Ejemplo D13: Recristalización a partir de isopropanol

En un matraz agitador se suspenden 2,0 g de la sal de fumarato preparada de acuerdo con el ejemplo A4a en 30 ml de isopropanol y la suspensión se calienta a 80 °C en un plazo de 10 minutos con una velocidad del agitador de

aproximadamente 600 rpm (revoluciones por minuto), con lo que se forma una solución transparente. Luego se aumenta la velocidad a 800 rpm y la solución se agita a esta temperatura durante 10 minutos, y cerca del final se aumenta la velocidad brevemente a 1.000 rpm. Después se baja la temperatura a 10 °C a lo largo de 140 minutos con una tasa de enfriamiento lineal de 0,2 K/min. El sólido blanco se filtra y se seca al aire (1,318 g, 65,9%). De acuerdo con el difractograma de rayos X de polvo, sólo se miden líneas de la forma cristalina B. El termoanálisis (DSC) muestra señales endotérmicas a 151,9 °C y 174,2 °C. En el análisis termogravimétrico no se observa ninguna pérdida de peso significativa, de modo que no puede haber ninguna forma solvatada. La pureza determinada mediante HPLC es del 98,0%.

E) Análisis de estabilidad

Ejemplo E1: Almacenamiento de la forma amorfa con alta y baja humedad del aire

- 10 a) 30 mg del fumarato amorfo preparado según el ejemplo B1 se almacenan durante 5 días a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 75%. Después, el producto amorfo se ha transformado por completo en la forma cristalina B.
- 15 b) 30 mg del fumarato amorfo preparado según el ejemplo B2 se almacenan durante 3 días a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 90%. Después, el producto amorfo se ha transformado por completo en la forma cristalina B.
- c) 30 mg del fumarato amorfo preparado según el ejemplo B2 se almacenan durante 2 meses a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 53%. Después, el producto amorfo se ha transformado por completo en la forma cristalina B.
- 20 d) 30 mg del fumarato amorfo preparado según el ejemplo B2 se almacenan durante 2 meses a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 22%. Después, el producto sigue siendo amorfo.

Ejemplo E2: Almacenamiento de la forma cristalina A con una alta humedad del aire

El fumarato preparado según el ejemplo C3 se almacena a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 75% y después de 3 días y de 1, 2, 3, 4 y 8 semanas se analizan muestras mediante espectroscopia Raman. La forma cristalina A ya está transformada en la forma cristalina B después de 3 días, y la forma cristalina B sigue estando presente después de 8 semanas.

Ejemplo E3: Almacenamiento de la forma cristalina B con una alta humedad del aire

La forma cristalina B preparada según el ejemplo A1 se almacena a temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire del 75% y después de 3 días y de 1, 2, 3, 4 y 8 semanas se analizan muestras mediante espectroscopia Raman. Las muestras permanecen prácticamente inalteradas después de 8 semanas.

Ejemplo E4: Estabilidad bajo condiciones de molienda

- a) Trituración de la forma cristalina A
- El fumarato producido de acuerdo con el ejemplo C3 se tritura durante 5 minutos en un mortero con la mano del mismo. Después se observa una mezcla de las formas cristalinas A y B.
- b) Trituración de la forma cristalina B
- 35 La forma cristalina B de acuerdo con el ejemplo A1 se tritura durante 5 minutos en un mortero con la mano del mismo. Después sigue estando presente la forma cristalina B inalterada.
- c) Molienda de la forma cristalina A
- 40 El fumarato producido de acuerdo con el ejemplo A1 se introduce en un molino de bolas de ágata (molino mezclador Retsch MM200 con bolas de ágata de 5 mm) y se muelen a 20 Hz y a temperatura ambiente durante 180 minutos. Después se observa una mezcla de las formas cristalinas A y B.
- d) Molienda de la forma cristalina B
- Con la forma cristalina B de acuerdo con el ejemplo A1 se procede según el ejemplo E4c). Después de 180 minutos se observa una mezcla de las formas cristalinas A y B.

Ejemplo E5: Estabilidad bajo presión

- 45 a) Forma cristalina A al comprimirla en tabletas
- El fumarato preparado de acuerdo con el ejemplo C3 se introduce en una prensa para comprimidos y se comprime bajo vacío con una presión de 100 MPa durante 60 minutos para formar una tableta. Después se observa una mezcla de las formas cristalinas A y B.

b) Forma cristalina B al comprimirla en tabletas

Con la forma cristalina B de acuerdo con el ejemplo A1 se procede según el ejemplo E5a). Después de 60 minutos se observa una mezcla de las formas cristalinas A y B.

Ejemplo E6: Absorción de agua

5 La absorción de agua se determina mediante absorción dinámica de vapor de agua (*Dynamic Vapor Sorption*, DVS) con el aparato DVS-1 de la firma Surface Measurement Systems Ltd. La muestra se coloca en un crisol de platino en la punta de una microbalanza. A continuación, la muestra primero se equilibra con una humedad relativa del aire del 50% y después se somete a un programa de medición predefinido. La temperatura es de 25 °C. Se determina la variación de peso de la muestra.

10 a) Forma amorfa

Hasta una humedad relativa del aire de aproximadamente el 77%, la forma amorfa presenta una notable absorción de agua de aproximadamente el 6,5% en peso. Con una humedad del aire mayor, el peso disminuye de nuevo a causa de una cristalización. Al final del ensayo el producto consiste en la forma cristalina A.

b) Forma cristalina A

15 La forma cristalina A presenta sólo una absorción de agua de aproximadamente el 0,2% en peso. Al final del ciclo de medición el producto consiste esencialmente en la forma cristalina B.

c) Forma cristalina B

La forma cristalina B presenta sólo una absorción de agua de aproximadamente el 0,2% en peso. Al final del ciclo de medición el producto consiste en la forma cristalina B inalterada.

20 **Ejemplo E7:** Estabilidad a alta temperatura

Las formas cristalinas se almacenan en recipientes abiertos y cerrados y después de un tiempo predeterminado se miden cromatográficamente (HPLC) las posibles modificaciones como parámetro de estabilidad. La forma cristalina A es muy estable en lo que respecta a la estabilidad química y la forma cristalina B es muy estable en lo que respecta a la estabilidad química. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 6.

25 **Tabla 6:**

Forma polimórfica	Condiciones	Tiempo	HPLC	FT Raman ¹⁾
B	40 °C/75% h.r.	1 semana	100,0%	B
B	60 °C/75% h.r.	4 semanas	99,1%	B
B	60 °C (cerrado)	1 semana	99,0%	B
B	60 °C (cerrado)	4 semanas	100,6%	B
B	-18 °C (referencia)	4 semanas	100%	B
A	40 °C/75% h.r.	1 semana	99,5%	B
A	60 °C/75% h.r.	4 semanas	99,3%	B
A	60 °C (cerrado)	1 semana	99,9%	A y B
A	60 °C (cerrado)	4 semanas	99,6%	A y B
A	-18 °C (referencia)	4 semanas	100%	A y B

¹⁾ Determinación de la forma cristalina

Ejemplo E8: Absorción de agua de fumarato y clorhidrato (comparación)

30 La absorción de agua se determina mediante absorción dinámica de vapor de agua (*Dynamic Vapor Sorption*, DVS) con el aparato DVS-1 de la firma Surface Measurement Systems Ltd. La muestra se coloca en un crisol de platino en la punta de una microbalanza. A continuación, la muestra primero se equilibra con una humedad relativa del aire del 50% y después se somete a un programa de medición predefinido. La temperatura es de 25 °C. Se determina la variación de

peso de la muestra después de un aumento escalonado de la humedad relativa del aire en pasos del 10% hasta alcanzar el 90%.

a) Fumarato de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol (forma B)

5 Se observa una absorción de agua especialmente baja: el 0,13%. La humedad absorbida se vuelve a emitir por completo con una humedad relativa del aire de aproximadamente el 10%.

b) Clorhidrato de (+)-(1R,2R)-3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)-fenol (forma D)

10 Al aumentar la humedad relativa del aire hasta aproximadamente un 75% se observa una absorción de agua de aproximadamente un 2% en peso. Un aumento adicional de la humedad relativa del aire hasta aproximadamente el 90% conduce a una absorción de agua de aproximadamente un 5% en peso en total. Durante la desorción mediante reducción escalonada de la humedad relativa del aire en pasos del 10% se emite más agua que la previamente absorbida: en total un 8,5%. Se supone que hay un hidrato variable.

Ejemplo E9: Almacenamiento con humedad y secado de fumarato y clorhidrato (comparación)

15 El fumarato y el clorhidrato de acuerdo con el ejemplo E8 primero se almacenan durante 7 días a 25 °C y con una humedad relativa del 75% y del 95%, y después se secan durante 7 días en el armario secador a 50 °C en vacío. Antes de comenzar el almacenamiento se toman diagramas de difracción de rayos X (XRD) y se realizan mediciones DSC para determinar los puntos de transición (Tp), el peso en seco (TG) y el contenido de agua según Karl-Fisher (WG), y los mismos valores se toman después del almacenamiento con humedad y el secado. Los diagramas de difracción de rayos X no muestran ninguna modificación de las formas cristalinas A y D después del almacenamiento con humedad y el secado. Los valores iniciales del clorhidrato son Tp = 116,27 °C, TG = 6,35% y WG 8,00%. Los valores iniciales para el fumarato son Tp = 93,11 °C y 175,14 °C, TG = 0 y WG = 0,2%. Los resultados se muestran en las tablas 7 (humedad relativa del aire del 75%) y 8 (humedad relativa del aire del 95%).

Tabla 7 (75%):

Sal	Tp (°C)	TG (%)	WG (%)	Tp (°C)	TG (%)	WG (%)
Fumarato	91,97/175,14	-	0,50	92,67/174/83	-	0,30
Clorhidrato	116,22	5,92	8,50	113,83	6,12	6,00

25

Tabla 8 (95%):

Sal	Tp (°C)	TG (%)	WG (%)	Tp (°C)	TG (%)	WG (%)
Fumarato	92,63/175,20	-	0,50	92,67/174,89	-	0,30
Clorhidrato	116,52	7,84	8,50	114,47	6,74	6,60

Aparatos, métodos:

Calorimetría diferencial de barrido (*Differential Scanning Calorimetry* - DSC): denominación de los aparatos Perkin Elmer DSC 7 o Perkin Elmer Pyris 1. Mediciones variables (tasa de calentamiento) en crisoles de oro o aluminio.

30 Diagramas de difracción de rayos X de polvo (PXRD):

El PXRD se lleva a cabo con un difractómetro de radiación X de polvo Philips 1710, utilizando radiación CuK_{α} . Las distancias D se calculan a partir de los valores 2θ , empleando como base la longitud de onda de 1.54060 Å. En general se considera que los valores 2θ tienen una tasa de error de $\pm 0,1-0,2^\circ$. Por consiguiente, el error experimental en los valores de distancia d depende del lugar de la línea (del pico).

35 Espectroscopia Raman:

Los espectros Raman FT se toman con un sistema Bruker RFS 100 FT-Raman, que funciona con un láser Nd:YAG (longitud de onda 1064 nm) y un detector de germanio refrigerado por nitrógeno líquido. Para cada muestra se acumulan 64 exploraciones con una resolución de 2 cm^{-1} . En general se utiliza una potencia de láser de 100 mW.

Descripción de las figuras

40 La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma polimórfica B

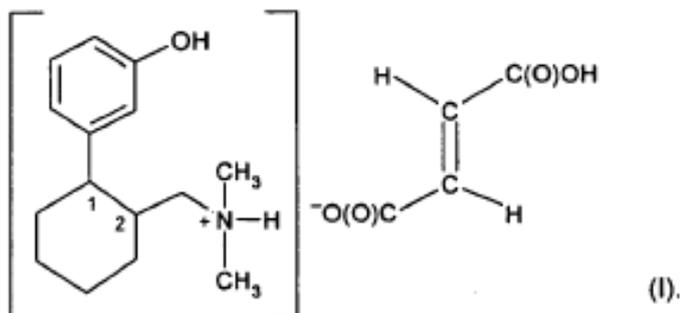
La Figura 2 muestra el espectro Raman de la forma polimórfica B

La Figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma polimórfica A

La Figura 4 muestra el espectro Raman de la forma polimórfica A

REIVINDICACIONES

1. Sales de ácido fumárico y 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I



2. Sales según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** el compuesto de la fórmula I está presente en forma de un diastereoisómero o de una mezcla de diastereoisómeros enantioméricos con configuración trans del anillo de fenilo y del grupo dimetilaminometilo (configuración 1R,2R o 1S,2S).
3. Sales según la reivindicación 2, **caracterizadas porque** el compuesto de la fórmula I está presente en forma de un enantiómero con la configuración absoluta (1R,2R).
4. Sales según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I según la reivindicación 1 está presente en una forma cristalina B que presenta un diagrama de difracción de rayos X característico en el intervalo entre 2° y 35° 2θ con líneas características marcadas, expresadas en valores d (Å): 9,3 (vs), 7,0 (m), 6,7 (s), 5,37 (s), 5,21 (s), 4,64 (s), 4,52 (s), 4,28 (vs), 4,23 (s), 4,19 (s), 3,94 (m) 3,78 (m), 3,52 (m), 3,49 (m), 3,33 (s), 3,30 (m), 3,06 (s), 2,83 (m).
5. Sales según la reivindicación 4, **caracterizadas porque** el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol está presente en la configuración (1R, 2R).
6. Sales según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I según la reivindicación 1 está presente en una forma cristalina A que presenta un diagrama de difracción de rayos X característico en el intervalo entre 2° y 35° 2θ con líneas características marcadas, expresadas en valores d (Å): 9,3 (vs), 7,0 (m), 6,7 (s), 5,36 (vs), 5,20 (m) 4,64 (vs), 4,53 (s), 4,26 (vs), 4,18 (s), 3,95 (m), 3,78 (m), 3,57 (m), 3,50 (s), 3,46 (m), 3,33 (s), 3,05 (m), 2,83 (m).
7. Sales según la reivindicación 6, **caracterizadas porque** el fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol está presente en la configuración (1R, 2R).
8. Procedimiento según la reivindicación 8, para la preparación de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I según la reivindicación 1, que incluye la combinación de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol y ácido fumárico.
9. Procedimiento para la preparación de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I según la reivindicación 1, que incluye los siguientes pasos
- a) disolución o suspensión de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en un disolvente, o presentación de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol en sustancia;
 - b) mezcla de la solución, suspensión o sustancia con ácido fumárico, una suspensión o una solución de ácido fumárico en un disolvente, y en caso dado enfriamiento y mantenimiento a baja temperatura;
 - c) aislamiento del compuesto de la fórmula I,
- pudiendo intercambiarse también los pasos a) y b).
10. Composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéutico o un diluyente farmacéutico.
11. Composición según la reivindicación 10, en la que el compuesto de la fórmula I está presente en la forma cristalina A, la forma cristalina B o una mezcla de las formas A y B.
12. Composición según la reivindicación 11 que contiene el compuesto de la fórmula I en la forma cristalina B.
13. Utilización del fumarato de 3-[2-(dimetilamino)metil-(ciclohex-1-il)]-fenol de la fórmula I para la producción de una composición farmacéutica.

14. Utilización según la reivindicación 13 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de estados de dolor.

Figura 1

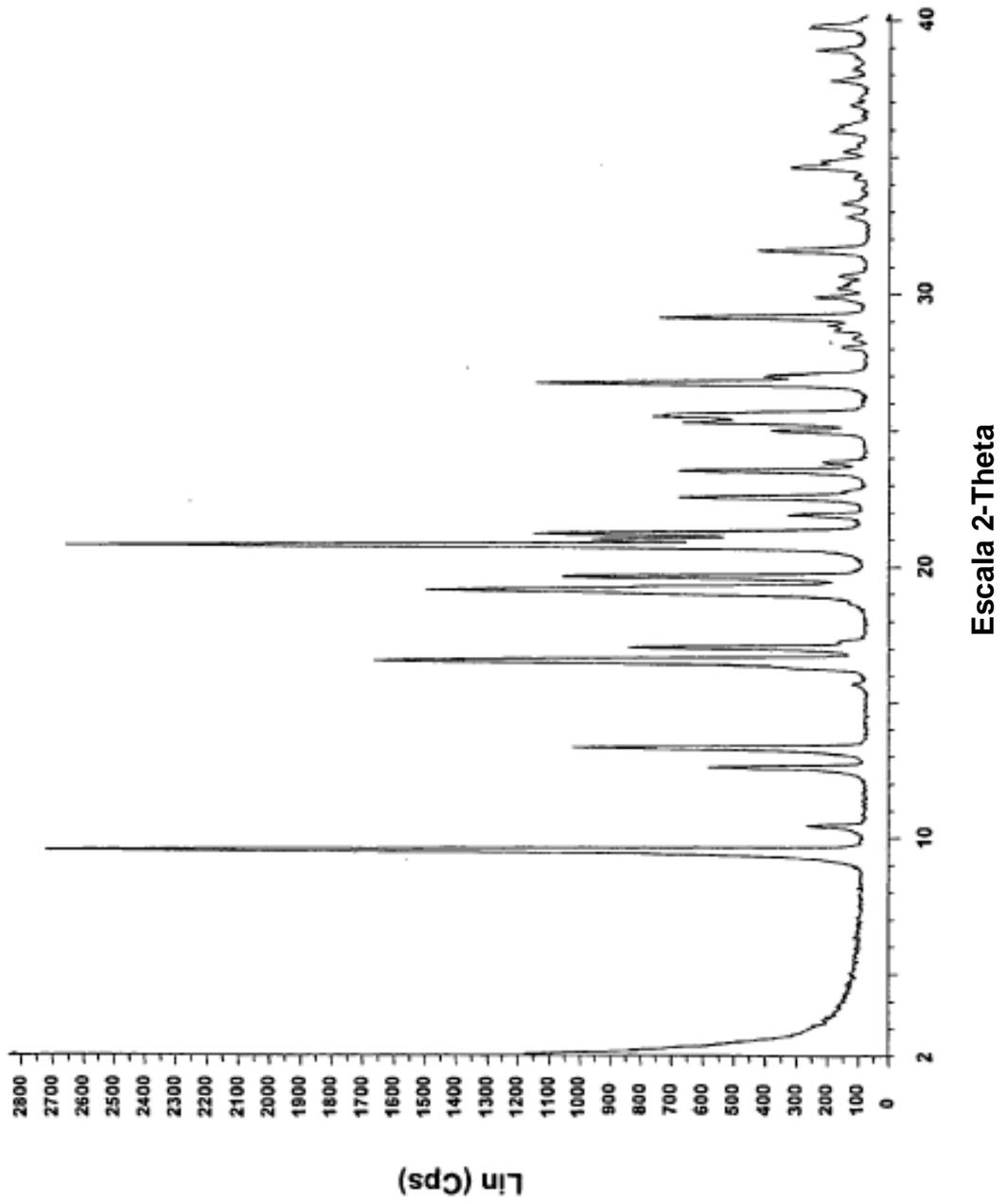


Figura 2

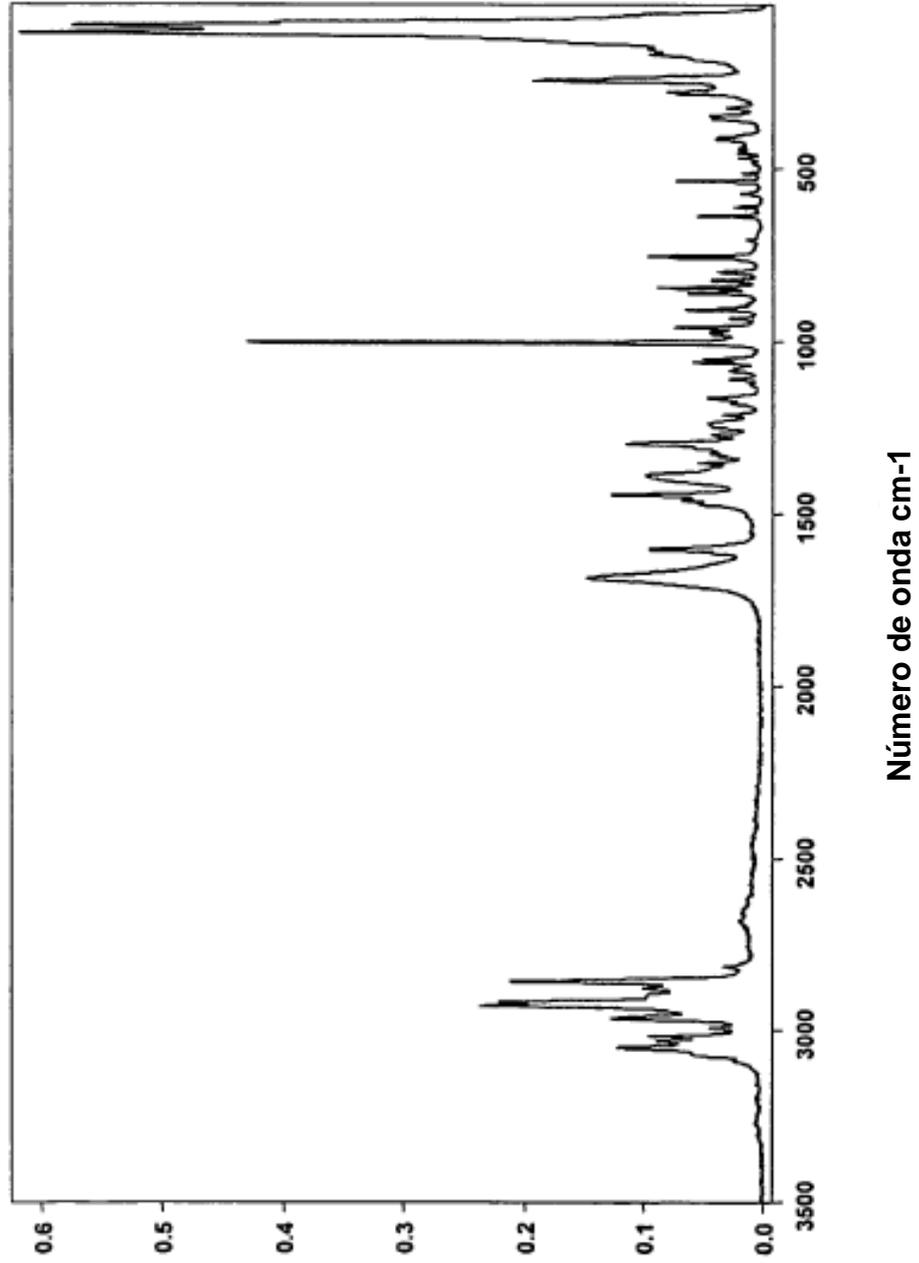


Figura 3

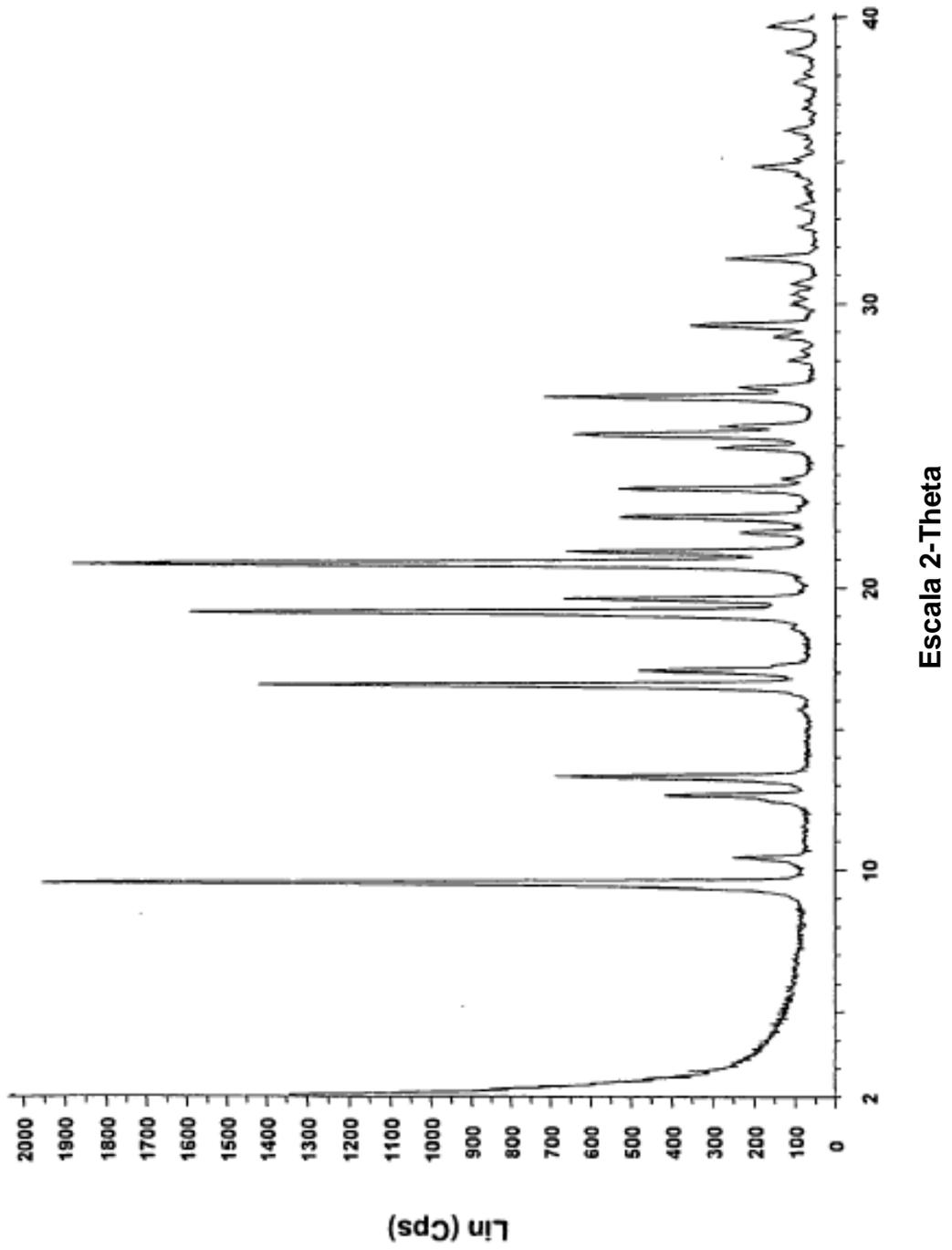


Figura 4

